

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 279/16		C 0 7 D 279/16	4 C 0 3 6
A 6 1 K 31/5415		A 6 1 K 31/5415	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/02		A 6 1 P 1/02	4 C 0 8 6
19/02		19/02	
29/00		29/00	
審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 19 頁) 最終頁に続く			

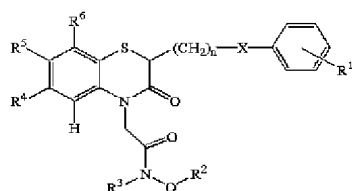
(21) 出願番号	特願2000-317103 (P2000-317103)	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22) 出願日	平成12年10月17日 (2000. 10. 17)	(72) 発明者	三溝 文雄 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	神川 由美子 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(74) 代理人	100107629 弁理士 中村 敏夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベンゾチアジーン-3-オン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 変形性関節症、慢性関節リウマチなどの関節疾患、癌細胞の転移、歯肉炎などの治療剤、予防剤として有用な薬剤の提供。

【解決手段】 式 (1)

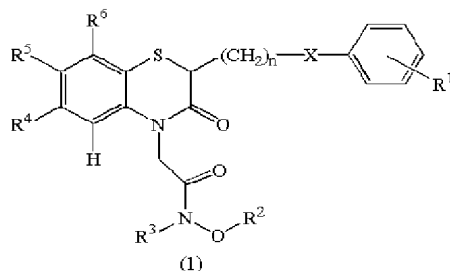


(式中、Xは、単結合、<sup>(1)</sup>異種原子を表し、nは、1から6の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、置換基を表すか、R<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を表すか、(但し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、同時に水素原子となることはない。) または、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合してヘテロ環を表し、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>は、置換基を表す。) で表されるベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



(式中、Xは、単結合、硫黄原子または酸素原子を表し、nは、1から6の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリールオキシ基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよい環状カルバモイル基を表すか、R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基または置換されてもよいアルキル基を表すか、(但し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、同時に水素原子となることはない。)または、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合してヘテロ環を表し、R<sup>4</sup>は、水素原子、カルボキシ基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表し、R<sup>5</sup>は、水素原子、カルボキシ基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状カルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表し、R<sup>6</sup>は、水素原子、カルボキシ基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表す。)で表されるベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項2】 nが1から4の整数である請求項1記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項3】 R<sup>1</sup>が、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリールオキシ基である請求項1または2記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項4】 Xが単結合である請求項3記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項5】 nが1である請求項4記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項6】 R<sup>4</sup>がカルボキシ基、テトラゾール基、イミダゾール基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基または置換されて

もよいアルキルオキシカルボニル基である、請求項1～5のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項7】 R<sup>5</sup>がカルボキシ基、テトラゾール基、イミダゾール基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状カルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基である請求項1～5のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項8】 R<sup>1</sup>がトリフルオロメトキシ基である請求項1～7のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項9】 R<sup>1</sup>が置換されてもよいアリールオキシ基である請求項1～7のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【請求項10】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項11】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

【請求項12】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする関節疾患治療剤。

【請求項13】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする癌転移抑制剤。

【請求項14】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする抗炎症治療剤。

【請求項15】 請求項1～9のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする歯周炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩に関する。詳細には生体内においてマトリックスメタロプロテアーゼ活性を阻害する新規な新規なベンゾチアジン-3-オン誘導体にかんする。更に詳細には、生体内において代謝され、マトリックスメタロプロテアーゼ活性を阻害するプロドラッグに関する。

【0002】

【従来の技術】結合組織を構成する、コラーゲン、プロテオグリカンに代表される細胞外マトリックスは、マトリックスプロテアーゼと呼ばれる一群の蛋白質分解酵素によって代謝される。そのマトリックスメタロプロテアーゼは、コラゲナーゼ(マトリックスメタロプロテアーゼ1、MMP-1)、ゼラチナーゼA(マトリックスメタロプロテアーゼ2、MMP-2)、ストロメリシ

ン（マトリックスメタロプロテアーゼー3、MMP-3）、ゼラチナーゼB（マトリックスメタロプロテアーゼー9、MMP-9）、コラゲナーゼー3（マトリックスメタロプロテアーゼー13、MMP-13）、膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼー1（MT1-MMP、MMP-14）など、現在19種類が知られている。細胞外マトリックスは、正常では、これらのマトリックスメタロプロテアーゼの合成、分泌のレベルで、あるいは細胞外での内在性阻害物質（例えば、TIMP（Tissue Inhibitor of matrix metallo protease））によって厳密に制御されている。このバランスが崩れた場合に生じるプロテアーゼ活性上昇と結合組織の破壊を症状とする疾患の関連について、多くの報告がある。

【0003】例えば、関節軟骨の破壊が特徴である、変形性関節症、慢性関節リウマチ患者の関節では、マトリックスメタロプロテアーゼ、特にストロメリシン、コラゲナーゼが高レベルで検出されている（Arthr. Rheum., 33, 388-397(1990); S.M. Krane等, “Modulation of matrix synthesis and degradation in joint inflammation, The Control of Tissue Damage”, A.B. Glauert(Editor), Elsevier Sci. Publ., Amsterdam, 1988, Ch. 14, p. 179-195; Clin. Chim. Acta, 185, 73-80(1989); Arthr. Rheum., 27, 305-312(1984); J. Clin. Invest., 84, 678-685(1989)）。癌細胞が組織を浸潤し、転移して二次腫瘍を形成するためには、基底膜を分解するステップが必須であることから、ゼラチナーゼA、B等のマトリックスメタロプロテアーゼの発現、酵素活性は、癌細胞の浸潤、転移能と関係している（FEBS J., 5, 2145-2154(1991); Trends Genet., 6, 121-125(1990); Cancer Res., 46, 1-7(1986); Cell, 64, 327-336(1990); Cancer and Metastasis Rev., 9, 305-319(1990)）。歯肉炎を発症している組織から取り出した繊維芽細胞において、コラゲナーゼ、ストロメリシンが活性化されていることが確認されている（J. Periodontal Res., 16, 417-424(1981)）。また、それらの酵素レベルは、歯肉炎の重度と関連づけられている（J. Periodontal Res., 22, 81-88(1987)）。

【0004】コラゲナーゼー3（マトリックスメタロプロテアーゼー13、MMP-13）は慢性関節リウマチ患者の滑膜、変形性関節症を発症しているヒト軟骨細胞で発現している（J. Clin. Invest., 97, 2011-2019(1996); J. Rheumatol., 23, 509-595(1996); J. Biol. Chem., 271, 23577-23581(1996); J. Clin. Invest., 97, 761-768(1996)）。また、MMP-13は軟骨基質の主要な細胞外マトリックス構成成分であるI型コラーゲン、アグリカンに対する強力な分解活性を持ち、軟骨変形性関節症、関節リウマチとの関連が指摘されている（J. Biol. Chem., 271, 1544-1550(1996); FEBS Lett., 380, 17-20(1996)）。従って、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの関

節疾患、癌細胞の転移、歯肉炎などの治療剤、予防剤として使用できる。マトリックスメタロプロテアーゼは、上述のような細胞外マトリックスの破壊のほかにも、腫瘍壊死因子の潜在型から成熟型への変換（Nature, 370, 555-557(1994)）、セリンプロテアーゼ阻害物質である $\alpha 1$ -アンチトリプシンの分解（FEBS Lett., 279, 191-194(1991)）、マトリックスメタロプロテアーゼ相互による活性化（Biochemistry, 29, 10261-10670(1990); J. Biol. Chem., 267, 21712-21719(1992)）に関与している。従って、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、抗炎症剤として使用できる。しかし、現在まで医薬品として十分な活性を示すマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は知られていない。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの関節疾患、癌細胞の転移、歯肉炎などの治療剤、予防剤として有用な薬剤の提供にある。

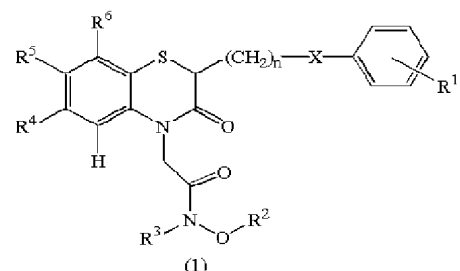
#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、ベンゾチアジン-3-オン誘導体が良好な経口吸収性を示すとともに、生体内において代謝され、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を発現する新規なプロドラッグであることを見だし、本発明を完成させるに至った。

#### 【0007】即ち、本願発明は、

(1) 下記の式(1)

#### 【化2】



(式(1)中、Xは、単結合、硫黄原子または酸素原子を表し、nは、1から6の整数を表し、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリールオキシ基を表し、R<sup>2</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよい環状カルバモイル基を表すか、R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキルオキシカルボニルまたは置換されてもよいアルキルを表すか、（但し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、同時に水素原子となることはない。）または、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が結合してヘテロ環を表し、R<sup>4</sup>は、水素原子、カルボキシ基、テトラゾリル基、イ

ミダゾリル基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表し、 $R^5$ は、水素原子、カルボキシ基、テトラゾリル基、イミダゾリル基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状カルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表し、 $R^6$ は、水素原子、カルボキシ基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基を表す。)で表されるベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(2)  $n$ が1から4の整数である上記(1)記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(3)  $R^1$ が、ハロゲン原子、置換されてもよいアルコキシ基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいアリーールオキシ基または置換されてもよいヘテロアリーールオキシ基である上記(1)または(2)記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(4)  $X$ が単結合である上記(3)記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(5)  $n$ が1である上記(4)記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(6)  $R^4$ がカルボキシ基、テトラゾール基、イミダゾール基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基である、上記(1)～(5)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(7)  $R^5$ がカルボキシ基、テトラゾール基、イミダゾール基、置換アルキル基、アルキルスルホニル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよい環状カルバモイル基または置換されてもよいアルキルオキシカルボニル基である上記(1)～(5)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(8)  $R^1$ がトリフルオロメチル基である上記(1)～(7)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

(9)  $R^1$ が置換されてもよいアリーールオキシ基である上記(1)～(7)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩。

【0008】(10) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を含有する医薬組成物。

(11) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

(12) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする関節疾患治療剤。

(13) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾ

チアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする癌転移抑制剤。

(14) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする抗炎症治療剤。

(15) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする歯周炎治療剤。

(16) 上記(1)～(9)のいずれかに記載のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を含有する経口用医薬組成物。等に関する。

#### 【0009】

【発明の実施形態】本発明化合物における置換基を具体的に以下に説明する。 $R^1$ におけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 $R^1$ の置換アルキル基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。)、炭素数1から6のアルコキシ基(例えば、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルコキシ基が挙げられ具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。)等が挙げられ、また隣接するアルコキシ基が結合して、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基を形成してもよい。 $R^1$ の置換アルキル基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。 $R^1$ におけるアルコキシ基としては、例えば炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。 $R^1$ におけるアルキルスルホニル基としては、例えば炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。

【0010】 $R^1$ におけるアリーールオキシ基としては、炭素

数6から10のアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えばフェニルオキシ基等が挙げられる。 $R^1$ の置換アリールオキシ基における置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。）、炭素数1から6のアルコキシ基（例えば、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルコキシ基が挙げられ具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等）ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。）が挙げられる。また隣接するアルコキシ基が結合して、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基を形成してもよい。）、アルキルスルホニル基（例えば炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。）等が挙げられる。 $R^1$ の置換アリールオキシ基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。 $R^1$ におけるヘテロアリールオキシ基としては、窒素原子を1から2を有するヘテロアリールオキシ基が挙げられ、具体的には、例えばピリジルオキシ基、ピリミジルオキシ基等が挙げられる。 $R^1$ の置換ヘテロアリールオキシ基における置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。）、炭素数1から6のアルコキシ基（例えば、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルコキシ基が挙げられ具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。）、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ基（例えば、トリフルオロメトキシ、1, 1, 1-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。 $R^1$ の置換ヘテロアリールオキシ基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。

【0011】 $R^2$ におけるアルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。 $R^2$ の置換アルキルにおけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もし

くは分枝アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 $R^2$ の置換アルキル基における置換基としては、アルキルオキシカルボニル基（例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。）、さらには無水マレイン酸、メチル無水マレイン酸等が等が挙げられる。 $R^2$ の置換されてもよいカルバモイル基としては、アルキルカルバモイル基（例えば、炭素数1から6のアルキルカルバモイル基が挙げられ、具体的にはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチルプロピルカルバモイル、1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）、ジアルキルカルバモイル基（例えば、炭素数2から12のジアルキルカルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等が挙げられる。）が挙げられる。

【0012】 $R^2$ の置換されてもよい環状カルバモイル基としては、シクロアルキルカルバモイル基（例えば炭素数3から7のシクロアルキルカルバモイル基が挙げられ例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）が挙げられる。 $R^2$ における置換アルキルカルバモイル基の置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）等が挙げられる。置換ジアルキルカルバモイル基の置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）、ヘテロ環（例えば、窒素原子を1から2及び酸素原子を0から1または酸素原子含むヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジン、ピロリドン、ピペリジン、イミダゾール、モルホリン、フラン、が挙げられる。）等が挙げられる。 $R^2$ における置換シクロアルキルカルバモイル基の置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）等が挙げられる。 $R^2$ の置換カルバモイル基、置換アルキルカルバモイル基、置換シクロアルキルカルバモイル基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が

好ましい。

【0013】 $R^3$ におけるアルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。 $R^3$ の置換アルキルにおけるアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 $R^3$ の置換アルキル基における置換基としては、アルキルオキシカルボニル基（例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。）、さらには無水マレイン酸、メチル無水マレイン酸等が挙げられる。但し、 $R^2$ と $R^3$ は、同時に水素原子となることはない。 $R^2$ と $R^3$ が結合して形成するヘテロ環としては、例えば、イソオキサゾリジン-3, 5-ジオン、4, 4-ジメチルイソオキサゾリジン-3, 5-ジオン等が挙げられる。

【0014】 $R^4$ における置換アルキル基のアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 $R^4$ の置換アルキル基における置換基としては、水酸基、アミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。 $R^4$ の置換アルキル基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。 $R^4$ におけるアルキルスルホニル基としては、例えば炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。 $R^4$ における置換カルバモイル基としては、アルキルカルバモイル基（例えば、炭素数1から6のアルキルカルバモイル基が挙げられ、具体的にはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチルプロピルカルバモイル、1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）、シ

クロアルキルカルバモイル基（例えば炭素数3から7のシクロアルキルカルバモイル基が挙げられ例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）、置換アルキルカルバモイル基（アルキルカルバモイル基部分としては、例えば、炭素数1から6のアルキルカルバモイル基が挙げられ、具体的にはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチルプロピルカルバモイル、1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）、ヘテロ環（例えば、窒素原子を1から2及び酸素原子を0から1または酸素原子含むヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジン、ピロリドン、ピペリジン、イミダゾール、モルホリン、フラン、が挙げられる。）等が挙げられる。

【0015】 $R^4$ の置換カルバモイル基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。 $R^4$ におけるアルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。 $R^4$ の置換アルキルオキシカルボニル基における置換基としては、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば、炭素数4から8のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ、シクロブチルオキシカルボニルオキシ、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0016】 $R^5$ における置換アルキル基のアルキル基としては、炭素数1から6の直鎖もしくは分枝アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 $R^5$ の置換アルキル基における置換基としては、水酸基、アミノ基、グアニジノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。 $R^5$ の置換アルキル基における置換基の数としては、1または同一または異なる複数個が挙げられ、具体的には同一または異なる1から3が挙げられ、同一または異なる1から2が好ましい。 $R^5$ におけるアルキルスルホニル基としては、

例えば炭素数1から6のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的には例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等が挙げられる。R<sup>5</sup>における置換カルバモイル基としては、アルキルカルバモイル基（例えば、炭素数1から6のアルキルカルバモイル基が挙げられ、具体的にはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチルプロピルカルバモイル、1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）、ジアルキルカルバモイル基（例えば、炭素数2から12のジアルキルカルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等が挙げられる。）、シクロアルキルカルバモイル基（例えば炭素数3から7のシクロアルキルカルバモイル基が挙げられ例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等が挙げられる。）、置換アルキルカルバモイル基（アルキルカルバモイル基部分としては、例えば、炭素数1から6のアルキルカルバモイル基が挙げられ、具体的にはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、2-プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチルプロピルカルバモイル、1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）、置換ジアルキルカルバモイル基（ジアルキルカルバモイル基部分としては、例えば、炭素数2から12のジアルキルカルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等が挙げられる。置換基としては、水酸基、カルボキシ基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。）ヘテロ環（例えば、窒素原子を1から2及び酸素原子を0から1または酸素原子含むヘテロ環が挙げられ、具体的には、例えば、ピロリジン、ピロリドン、ピペリジン、イミダゾール、モルホリン、フラン、が挙げられる。）等が挙げられる。

ルポニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。R<sup>5</sup>における環状カルバモイル基としては、例えば、ジアルキルカルバモイル基（ジアルキルカルバモイル基部分としては、例えば、炭素数2から12のジアルキルカルバモイル基としては、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等が挙げられる）が結合またはヘテロ原子（窒素原子または酸素原子）を介して結合した基が挙げられ、具体的には、N-ピロリジニルカルボニル、N-ピペリジニルカルボニル、N-モルホリニルカルボニル、N-ピラリジニルカルボニル挙げられる。R<sup>5</sup>の環状カルバモイル基の置換基としては、アルカノイル基（例えば、炭素数2から6のアルカノイル基が挙げられ、具体的には、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ヘプタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。）等が挙げられる。R<sup>5</sup>におけるアルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数2から7のアルキルオキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、2-プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。R<sup>5</sup>の置換アルキルオキシカルボニル基における置換基としては、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基（例えば、炭素数4から8のシクロアルキルオキシカルボニルオキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ、シクロブチルオキシカルボニルオキシ、シクロペンチルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0019】本発明の第2の態様は、本発明化合物を有効成

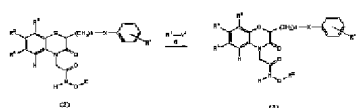
分とするマトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤に関する。本発明化合物は生体内で代謝され、ヒドロキサム酸として有効なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を示す。しかも、経口吸収性が高いため、プロドラッグとしても有用であり、経口吸収剤として有用なマトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤である。本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤は、特に、MMP-13やMMP-3に対して顕著な阻害作用を示す。

【0020】本発明の第3の態様は、本発明化合物を有効成分とする変形関節症、慢性関節リウマチ等の関節疾患治療剤、癌転移抑制剤、あるいは抗炎症治療剤、歯周炎治療剤に関する。本発明化合物が、特に、MMP-13やMMP-3に対して顕著な阻害作用を示すことから、変形関節症、慢性関節リウマチ等の関節疾患治療剤、あるいは歯周病等の疾患の治療剤として使用することができる。

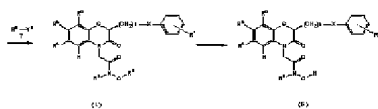
【0021】本発明の医薬の有効成分である複素環化合物は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、りんご酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。また、本発明には、ベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒物も含む。

【0022】本発明の式(1)で表される式(3)～(5)の化合物は以下の方法、およびそれに準じた方法で製造することができる。

#### 【化3】



#### 【化4】



〔式中Zは水素あるいはアルカリ金属原子を表し、 $R^2$ 、 $R^3$ は式：

#### 【化5】

（式中 $R^9$ は置換されてよいアルキル基または置換されていてよいアミノ基を表す。））、置換されていてよいアルキル基を表す。 $R^7$ 、 $R^8$ は、式：

#### 【化6】

（式中 $R^{10}$ は置換されてよいアルキル基を表す。））、置換されていてよいアルキル基または置換されていてよいアミノ基を表す。 $Y^1$ 、 $Y^2$ は水素原子、水酸基、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。〕式2の化合物と式6の化合物の反応は、 $R^2$ が式：

#### 【化7】

（式中、 $R^{10}$ は前記と同義である。）で表される場合、式6における $R^7$ が式：

#### 【化8】

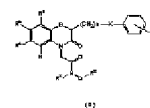
（式中、 $R^{10}$ は前記と同義である。））、 $Y^1$ が水酸基、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である化合物を用いて、ペプチド化学に公知の方法（“ペプチド合成の基礎と実験” 泉屋信夫ら、丸善等）に従って行うことができる。例えば、C端活性化法（酸ハロゲン化合物法、酸アジド法、混合酸無水物法、活性エステル法、対称酸無水物等）、カップリング試薬を用いる方法（DC C（N，N’-ジシクロヘキシルカルボジイミド）等を用いる方法）、N端活性化法（イソシアナート法、ホスファゾ法、亜リン酸エステル法等）等が挙げられる。カップリング試薬を用いる方法としては、例えば、式2の化合物と式6の化合物を、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）中でN-（ジメチルアミノエチル）-N’-エチルカルボジイミド塩酸塩（WSC塩酸塩）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）存在下、0℃～室温で、縮合する方法等が挙げられる。 $R^2$ が置換されていてよいアルキル基である場合、式6における $R^7$ が置換されていてよいアルキル基、 $Y^1$ が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である化合物を用いて、通常用いられる求核置換反応、例えば炭酸カリウム、DBUのような塩基存在下、DMF中、室温で反応させることによって得ることができるが、式2の化合物のZはナトリウムのようなアルカリ金属が好適である。 $R^2$ が式：

#### 【化9】

〔式中 $R^9$ は置換されてよいアミノ基を表す。〕の場合、式6における $R^7$ が置換されていてよいアミノ基、 $Y^1$ が水素原子である化合物を用いて、通常用いられるウレタン形成反応、たとえば、カルボニルジイミダゾールあるいはホスゲン等の共存下、THF中、室温で反応させることによって得ることができる。また、式8

#### 【0023】

#### 【化10】





〔式中 $R^1 \sim R^2$ 、 $R^4 \sim R^6$ 、 $X$ 、 $n$ は前記と同義である。〕で表される化合物は式2の化合物に対して、過剰量の式6の化合物およびその他の反応試薬を用いた上記の方法によって一段階で合成することもできる。また、式2の化合物に対して式

【化11】

〔式中、 $Q$ は置換されていても良いアルキレンを表し、 $Y1$ 、 $Y2$ は前記と同義である。〕で表される化合物を上記と同条件で用いることによってヘテロ環を含む化合物を合成することができる。また、式3の化合物は下式によって製造することもできる。

【化12】



〔式中 $R^1 \sim R^2$ 、 $R^4 \sim R^6$ 、 $X$ 、 $n$ は前記と同義である。〕この反応は前記の式2の化合物と式6の化合物の反応のうち、 $R^2$ が式：

【化13】

〔式中、 $R^1$ は前記と同義である。〕で表される場合に用いたものと同様の方法によることができる。式4で表される化合物は、式2の化合物から式3の化合物を得た方法と同様の方法によって式3の化合物と式7の化合物から得ることができる。また、式5の化合物は式4の化合物の $R^2$ で表される水酸基の保護基を定法に従って脱保護することで得ることができる。例えば、水素化分解、加水分解または非水溶液中ルイス酸で処理することによって脱保護することができる。水素化分解の反応としては、例えば、水素化触媒（例えばパラジウム触媒等）を用い、不活性な有機溶媒（例えばメタノール、エタノール等）中、必要に応じて、酢酸、塩酸等の酸を添加して、水素雰囲気下、室温で反応することができる。加水分解の反応としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の酸存在下、無溶媒または含水有機溶媒中、必要に応じてアニソールあるいはチオアニソール、ジメチルスルフィド、エタンジチオール等の含硫黄化合物を添加して、室温で反応することができる。あるいは塩化メチレンなどの非プロトン性溶媒中での三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、ヨウ化トリメチルシランによることもできる。ただし、 $R^2$ で表される保護基は、 $R^3$ で表される水酸基の保護基と、脱保護条件が異なる保護基を選択するのが好ましい。

【0024】式（1）で表される本発明に含まれる化合物またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等の

アルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、（T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.）に詳しく記されている。本発明のベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその塩は水和物等の溶媒和物を形成することがあり本発明はこれらも含む。

【0025】本発明のベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその塩は、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。光学分割法としては、ベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）と塩を形成させることもできる。またベンゾチアジーン-3-オン誘導体またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は光学活性なアミン（例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キノジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）と塩を形成させることもできる。

【0026】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要なに応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じて結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じて、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

【0027】本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル、錠剤、ピル、散剤、カシエ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液又は懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（通常のパッチ剤、マトリクス剤）等が挙げられる。上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシエ剤も同様の方法で製造できる。

【0028】注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加えて製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

【0029】局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及び/またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナッツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステア

リン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

【0030】散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。本発明のベンゾチアジン-3-オン誘導体またはその塩を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与できる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約500mgの範囲、好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

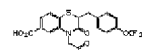
#### 【0031】

【実施例】以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

#### 実施例1

4-（2- {（エトキシカルボニル） [（エトキシカルボニル）オキシ] アミノ} -2-オキソエチル）-3-オキシ-2- [4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸。

#### 【化14】



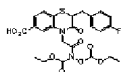
4-（2- {（エトキシカルボニル） [（エトキシカルボニル）オキシ] アミノ} -2-オキソエチル）-3-オキシ-2- [4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチルエステル（520mg, 0.79mmol）に5%-エタンジチオール含有TFA（2ml）を加え、室温で3時間静置した。トルエンを加えて減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸＝100：1）で精製することによって、4-（2- {（エトキシカルボニル） [（エトキシカルボニル）オキシ] アミノ} -2-オキソエチル）-3-オキシ-2- [4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-2H-

1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を375mg得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.22-1.36 (6H, m), 2.80 (1H, m), 3.14 (1H, m), 4.09 (1H, br-s), 4.31-4.43 (4H, m), 4.62 (0.1H, d, J=20Hz), 4.76 (0.1H, d, J=20Hz), 5.00-5.49 (1.8H, m), 7.26 (2H, br-s), 7.35 (2H, br-d, J=8.0Hz), 7.51-7.59 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.2Hz, 9.2Hz) 13.2 (1H, br-s)

【0032】実施例2

4-(2-{(エトキシカルボニル) [(エトキシカルボニル) オキシ] アミノ}-2-オキソエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸  
実施例1に記載の方法と類似の方法によって4-(2-{(エトキシカルボニル) [(エトキシカルボニル) オキシ] アミノ}-2-オキソエチル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

【化15】



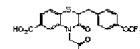
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27 (6H, m), 2.75 (1H, m), 3.14 (1H, br-s), 4.02 (1H, br-s), 4.34-4.42 (4H, m), 5.11-5.49 (2H, m), 7.09 (2H, br-s), 7.23 (2H, br-s), 7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.57 (1H, br-s), 7.64 (1H, dd, J=1.4Hz, 8.0Hz), 13.2 (1H, br-s)

【0033】実施例3

4-[2-([ (ベンジル) カルボニル] { [ (ベンジル) カルボニル] オキシ] アミノ)-2-オキソエチル]-3-オキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

実施例1と類似の方法によって4-[2-([ (ベンジル) カルボニル] { [ (ベンジル) カルボニル] オキシ] アミノ)-2-オキソエチル]-3-オキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

【化16】



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.84 (1H, br-s), 3.19 (1H, br-s), 4.07 (1H, br-s), 5.33-5.51 (4H, m), 7.24 (2H, br-s), 7.31-7.40 (12H, m), 7.53 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, br-s), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz)

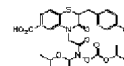
【0034】実施例4

2-(4-クロロベンジル)-4-(2-{(i-プロポキシカルボニル) [(i-プロポキシカルボニル) オキシ] アミノ}-2-オキソエチル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

実施例1と類似の方法によって2-(4-クロロベンジル)-4-(2-{(i-プロポキシカルボニル) [(i-プロポキシカルボニル) オキシ] アミノ}-2-オキソエチル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

【0035】

【化17】



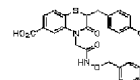
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27-1.38 (12H, m), 2.75 (1H, d, J=9.4Hz, 14.0Hz), 3.14 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.05-5.50 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8Hz), 7.32 (2H, bs), 7.51 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 13.19 (1H, bs).

【0036】実施例5

-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸4-{2-[ (ベンジル) アミノ]-2-オキソエチル}-2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ

【0037】

【化18】



[6-(t-ブトキシカルボニル)-2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-4-イル] 酢酸 (500mg) をTHF (3ml) に溶かし、0℃にてN-メチル

ホルホルン (130  $\mu$ l)、クロロギ酸イソブチル (152  $\mu$ l) を加え、5分間攪拌した。次いで、DMF (3ml)、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (215mg)、N-メチルホルホルン (148  $\mu$ l) を加えて0℃で30分間、室温で15時間攪拌した。1N HCl (3ml) を加えて15分間攪拌した後反応混合物を水で希釈した。これを酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ別して減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラム (シリカゲル: 50g、溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1, 次いで 3:1

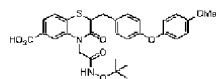
) で精製して油状物を得た。これを塩化メチレン (5ml) に溶かし、0℃下、アニソール (2ml)、TFA (5ml) を加えて、室温で4時攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮する操作を2回繰り返した後、得られた無色結晶をエーテル-ヘキサンでろ取して4- {2- [(ベンジル) アミノ] -2-オキシエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (380mg) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.76 (1H, dd, J=8.8, 13.9Hz), 3.15 (1H, dd, J=6.4, 14.0Hz), 4.01 (1H, m), 4.40-5.10 (4H, m), 7.23-7.47 (9H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.68 (1H, s), 11.11 and 11.53 (1H, each s), 13.21 (1H, br-s).

#### 【0038】実施例6

4- [2- (t-ブトキシアミノ) -2-オキシエチル] -2- [4- (4-メトキシフェノキシ) ベンジル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

実施例5と類似の方法によって4- [2- (t-ブトキシアミノ) -2-オキシエチル] -2- [4- (4-メトキシフェノキシ) ベンジル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

#### 【化19】



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.16 and 1.27 (9H, each s), 2.72 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=16Hz), 4.62 (1H, d, J=16Hz), 6.78 (2H, d, J=8Hz), 6.96

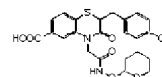
(4H, m), 7.17 (2H, d, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.6, 8Hz), 7.64 (1H, s), 10.54 and 10.80 (1H, each s), 13.13 (1H, br-s)

#### 【0039】実施例7

2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-4- {2-オキシ-2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) アミノ] エチル} -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

実施例5と類似の方法によって2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-4- {2-オキシ-2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) アミノ] エチル} -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

#### 【化20】



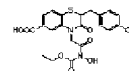
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.53-1.67 (6H, m), 2.74 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.42-4.86 (3H, m), 7.25 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=7.89Hz), 7.61-7.66 (2H, m), 11.51 (1H, br-s)

#### 【0040】実施例8

2- (4-クロロベンジル) -4- {2- [(エトキシカルボニル) (ヒドロキシ) アミノ] -2-オキシエチル} -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【0041】

#### 【化21】



実施例5と類似の方法によって得た2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-4- {2-オキシ-2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) アミノ] エチル} -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (547mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に対して、氷冷下N-エチルジイソプロピルアミン (345  $\mu$ l) 及びクロロギ酸エチル (153  $\mu$ l) を滴下した。1時間後室温に昇温して終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去して粗生成物629mgを得た。続いてその粗生成物 (629mg) をアニソール (2ml) に溶解

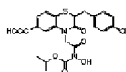
し、氷冷下トリフルオロ酢酸（5 ml）を滴下した。10分後室温に昇温して2時間攪拌した。反応終了後、トルエン（30 ml）を加えて溶媒を減圧留去した。さらにトルエン（30 ml）を加えて減圧留去する操作をあと3回繰り返した。残渣を結晶化（ジエチルエーテル／ヘキサン：1／3）で精製して白色固体の2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[（エトキシカルボニル）（ヒドロキシ）アミノ]-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（368 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm）： 1.25（3H, t, J=7 Hz）, 2.75（1H, m）, 3.14（1H, m）, 4.00（1H, m）, 4.25（2H, q, J=7 Hz）, 4.67（2H, m）, 7.23（2H, d, J=8.43 Hz）, 7.31（2H, d, J=8.04 Hz）, 7.50（1H, d, J=7.86 Hz）, 7.60-7.65（2H, m）

#### 【0042】実施例9

2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[ヒドロキシ（1-プロポキシカルボニル）アミノ]-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化22】



実施例8と類似の方法によって2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[ヒドロキシ（1-プロポキシカルボニル）アミノ]-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

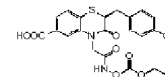
<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm）： 1.28（6H, t, J=6.21 Hz）, 2.76（1H, m）, 3.16（1H, m）, 4.01（1H, m）, 4.68（2H, m）, 4.87（1H, m）, 7.24（2H, d, J=8.43 Hz）, 7.32（2H, d, J=8.2 Hz）, 7.52（1H, d, J=8.07 Hz）, 7.61-7.66（2H, m）

#### 【0043】実施例10

2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[（エトキシカルボニル）オキシ]アミノ）-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【0044】

#### 【化23】



4-（2-（[（アリルオキシ）カルボニル]（ヒドロキシ）アミノ）-2-オキシエチル）-2-（4-クロロベンジル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 アリル（500 mg）のジクロロメタン（10 ml）溶液に対して、氷冷下N-エチルジイソプロピルアミン（325 μl）及びクロロギ酸エチル（143 μl）を滴下した。1時間後室温に昇温して終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。続いてその粗生成物をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、窒素雰囲気下、ギ酸（1.06 ml）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（326 mg）を加えて室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム：1／20）で精製して白色固体の2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[（エトキシカルボニル）オキシ]アミノ）-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（156 mg）を得た。

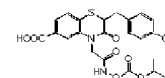
<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm）： 1.27（3H, t, J=7 Hz）, 2.73（1H, m）, 3.12（1H, m）, 3.93（1H, m）, 4.25（2H, q, J=7 Hz）, 5.04（1H, d, J=18.30 Hz）, 5.20（1H, d, J=18.12 Hz）, 7.23（2H, d, J=8.25 Hz）, 7.32（2H, d, J=8.25 Hz）, 7.40（1H, d, J=8.22 Hz）, 7.58-7.63（2H, m）

#### 【0045】実施例11

2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[（1-プロポキシカルボニル）オキシ]アミノ）-2-オキシエチル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【0046】

#### 【化24】



実施例10と類似の方法によって2-（4-クロロベンジル）-4-（2-（[（1-プロポキシカルボニル）オキシ]アミノ）-2-オキシエチル）-3-オキシ-

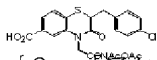
3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1. 30 (6H, t,  $J=6.24\text{ Hz}$ ), 2. 75 (1H, m), 3. 12 (1H, m), 4. 01 (1H, m), 4. 93-5. 03 (2H, m), 5. 17 (1H, d,  $J=18.30\text{ Hz}$ ), 7. 24 (2H, d,  $J=8.43\text{ Hz}$ ), 7. 32 (2H, d,  $J=8.25\text{ Hz}$ ), 7. 48-7. 52 (2H, m), 7. 62 (1H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ), 10. 63 (1H, br-s)

#### 【0047】実施例12

4- {2- [アセチル (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化25】



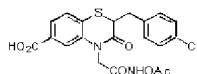
窒素雰囲気下の4- {2- [アセチル (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (0. 4 g) に硫化ジメチル (1 ml) を加えた後、トリフロロ酢酸 (3. 5 ml) を加えた。2時間後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、クロロホルム-ヘキサンから結晶化した。白色の4- {2- [アセチル (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (57 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2. 35 and 2. 36 (6H, s and br-s), 2. 75 (1H, m), 3. 14 (1H, m), 4. 03 (1H, m), 5. 13 (2H, m), 7. 23-7. 25 (2H, m), 7. 32-7. 34 (2H, m), 7. 52-7. 54 (2H, m), 7. 63 (1H, dd,  $J=1.6, 8\text{ Hz}$ ), 13. 0 (1H, br-s)

#### 【0048】実施例13

4- {2- [ (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化26】



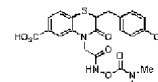
窒素雰囲気下の2- (4-クロロベンジル) -4- [2- (ヒドロキシアミノ) -2-オキソエチル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (1. 1 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0. 66 ml) を加えた後、氷冷下で塩化アセチル (0. 16 ml) を加えた。0. 5時間後、飽和食塩水にあげ、酢酸エチルで抽出した。油層を飽和重曹水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。これに硫化ジメチル (1 ml) を加えた後、トリフロロ酢酸 (3 ml) を加えた。5時間後、トルエンを加えて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=4/1) で精製し、クロロホルムから結晶化した。白色の4- {2- [ (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 (280 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2. 17 (3H, s), 2. 75 (1H, m), 3. 15 (1H, m), 4. 00 (1H, m), 4. 65 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 4. 72 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 7. 23-7. 25 (2H, m), 7. 31-7. 34 (2H, m), 7. 51 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7. 62 (1H, dd,  $J=1.2, 8\text{ Hz}$ ), 7. 66 (1H, s), 12. 18 (1H, s), 13. 14 (1H, br-s)

#### 【0049】実施例14

2- (4-クロロベンジル) -4- [2- ( { [ (ジメチルアミノ) カルボニル] オキシ} アミノ) -2-オキソエチル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化27】



窒素雰囲気下の2- (4-クロロベンジル) -4- [2- (ヒドロキシアミノ) -2-オキソエチル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (0. 46 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、氷冷下でN, N'-カルボニルジイミダゾール (195 mg) を加えた後、1時間攪拌した。2Nジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (1 ml) を加えた後、室温で1日攪拌した。飽和塩化アンモニウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し白色固体 (0. 41 g) を得た。これに硫化ジメチル (1 ml) を加えた後、トリフロロ酢酸 (3 ml) を加えた。

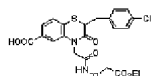
2時間後、トルエンを加えて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝4／1）で精製し、クロロホルムから結晶化した。白色の2-（4-クロロベンジル）-4-〔2-（〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕オキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（190mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2. 75 (1H, m), 2. 88 and 2. 93 (6H, each br-s), 3. 15 (1H, m), 3. 99 (1H, m), 4. 61 (1H, d, J=16 Hz), 4. 66 (1H, d, J=16 Hz), 7. 22-7. 24 (2H, m), 7. 31-7. 33 (2H, m), 7. 50 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 62 (1H, d, J=1. 6, 8 Hz), 7. 66 (1H, s), 12. 0 (1H, br-s)

#### 【0050】実施例15

2-（4-クロロベンジル）-4-〔2-〔（2-エトキシ-2-オキシエトキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化28】



2-（4-クロロベンジル）-4-〔2-〔（2-エトキシ-2-オキシエトキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチルを塩化メチレン（9ml）に溶かし、0℃においてアニソール（3.4ml）、TFA（9ml）を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮する操作を2回繰り返した。得られた無色結晶をエーテル-ヘキサンでろ取して、2-（4-クロロベンジル）-4-〔2-〔（2-エトキシ-2-オキシエトキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸（320mg）を得た。

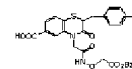
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1. 23 (3H, t, J=7 Hz), 2. 76 (1H, dd, J=8. 7, 13. 6 Hz), 3. 12 (1H, dd, J=6. 5, 14. 0 Hz), 3. 99 (1H, t, J=7. 3 Hz), 4. 18 (2H, m), 4. 45-5. 30 (4H, m), 7. 25 (2H, d, J=8. 0 Hz), 7. 32 (2H, d, J=7. 3 Hz), 7. 50 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 61 (2H, m), 11. 15 and 11. 75 (1H, each br-s), 13. 15 (1

H, br-s) .

#### 【0051】実施例16

4-〔2-〔（2-（ベンジル）-2-オキシエトキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-2-（4-クロロベンジル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化29】



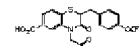
実施例15と類似の方法によって、4-〔2-〔（2-（ベンジル）-2-オキシエトキシ）アミノ〕-2-オキシエチル〕-2-（4-クロロベンジル）-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2. 76 (1H, dd, J=8. 7, 14. 0 Hz), 3. 12 (1H, dd, J=6. 7, 14. 2 Hz), 3. 99 (1H, dd, J=6. 7, 8. 6 Hz), 4. 55 (4H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 24 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 35 (7H, m), 7. 50 (1H, d, J=8. 2 Hz), 7. 61 (2H, m), 11. 20 and 11. 74 (1H, each br-s) .

#### 【0052】参考例1

4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキシエチル〕-3-オキシ-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸

#### 【化30】



4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキシエチル〕-3-オキシ-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル（1. 5g, 2. 93mmol）に5%-エタンジチオール含有TFA（15ml）を加え、室温で3時間静置した。トルエンを加えて減圧濃縮し、残渣をTHF、ヘキサンおよびエーテルの混合溶媒から再結晶することによって4-〔2-（ヒドロキシアミノ）-2-オキシエチル〕-3-オキシ-2-〔4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸を1. 05g得た。

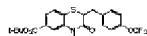
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2. 81 (1H, dd, J=8. 8, 14. 5 Hz), 3. 20 (1H, dd, J=6. 4, 14. 5 Hz), 4. 04 (1H, dd, J=6. 4, 8. 8 Hz), 4. 5-4. 9 (2H, m), 7. 26 (2H, d, J=8

z), 7.36 (2H, d, J=8 Hz), 7.52 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.5, 8 Hz), 7.66 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.46, 9.06 (1H, bs), 10.86, 10.43 (1H, bs), 13.19 (1H, bs)

【0053】参考例2

4-〔2-〔(エトキシカルボニル)〔(エトキシカルボニル)オキシ〕アミノ〕-2-オキソエチル〕-3-オキシ-2-〔4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化31】



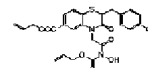
4-〔2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル〕-3-オキシ-2-〔4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.42 g, 0.82 mmol) と N-メチルモルホリン (182 mg, 1.8 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、氷冷下でクロロギ酸エチル (195 mg, 1.8 mmol) を加え、室温まで昇温して終夜放置した。5%-硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) で精製することによって、4-〔2-〔(エトキシカルボニル)〔(エトキシカルボニル)オキシ〕アミノ〕-2-オキソエチル〕-3-オキシ-2-〔4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチルエステルを 520 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.22-1.33 (6H, m), 1.53 (9H, s), 2.67 (1H, m), 3.33 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m), 5.23-5.46 (2H, m), 7.22 (2H, br-s), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (1H, br-s), 7.54 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.1 Hz)

【0054】参考例3

4-〔2-〔〔(アリルオキシ)カルボニル〕(ヒドロキシ)アミノ〕-2-オキソエチル〕-2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 アリル

【化32】



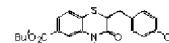
実施例5と類似の方法によって得た2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ-4-〔2-オキシ-2-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アミノ〕エチル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 アリル (2.124 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に対して、氷冷下 N-エチルジイソプロピルアミン (1.38 ml) 及びクロロギ酸アリル (677 μl) を滴下した。1時間後室温に昇温して終夜攪拌した。反応溶媒を減圧留去後、酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。続いてその粗生成物をアニソール (8 ml) に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (8 ml) を滴下した。10分後室温に昇温して2時間攪拌した。反応終了後、トルエン (30 ml) を加えて溶媒を減圧留去した。さらにトルエン (30 ml) を加えて減圧留去する操作をあと3回繰り返した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン: 1/5) で精製して無色液状の4-〔2-〔〔(アリルオキシ)カルボニル〕(ヒドロキシ)アミノ〕-2-オキソエチル〕-2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 アリル (2.04 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.76 (1H, m), 3.14 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.67-4.81 (6H, m), 5.24-5.41 (4H, m), 6.00 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.43 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.25 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.86 Hz), 7.65-7.68 (2H, m), 12.59 (1H, br-s)

【0055】参考例4

4-〔2-〔アセチル(アセチルオキシ)アミノ〕-2-オキソエチル〕-2-(4-クロロベンジル)-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル

【化33】



窒素雰囲気下の2-(4-クロロベンジル)-4-〔2-(ヒドロキシアミノ)-2-オキソエチル〕-3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (3 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.72 ml) を加えた後、氷冷下で塩化アセチル (1.1



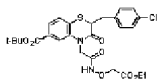
5 ml) を加えた。3 時間後、飽和食塩水にあげ、酢酸エチルで抽出した。油層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4- {2- [アセチル (アセチルオキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -2- (4-クロロベンジル) -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (3.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.53-1.59 (9H, m), 2.14, 2.20 and 2.34-2.42 (6H, each s and m), 2.76 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.81-5.28 (2H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.69 (1H, m)

#### 【0056】 参考例 5

2- (4-クロロベンジル) -4- {2- [(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル

#### 【化 3 4】



2- (4-クロロベンジル) -4- [2- (ヒドロキシアミノ) -2-オキソエチル] -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (3 g) を THF (50 ml) に溶かし、0℃にて 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.48 ml) を加えた。これにトルエンを加えて減圧濃縮する操作を 3 回繰り返した。得られたナトリウム塩 (760 mg) をアセトニトリル (5 ml) に懸濁し、プロモ酢酸エチル (218 μl) を加えて 20 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧濃縮した残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 50 g, 溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 次いで、2:1) で精製し、2- (4-クロロベンジル) -4- {2- [(2-エトキシ-2-オキソエトキシ) アミノ] -2-オキソエチル} -3-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-6-カルボン酸 t-ブチル (460 mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.24 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.75 (1H, dd, J=8.7, 14.1 Hz), 3.13 (1H, dd, J=6.6, 14.1 Hz), 4.00 (1H, dd, J=6.8, 8.4 Hz)

z), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.40-4.80 (4H, m), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (2H, m), 11.18 and 11.77 (1H, each br-s).

#### 【0057】 試験例 1

##### 経口吸収性評価試験

実施例 1 および参考例 1 の化合物を使用し、Crj:CD(SD) 系雄性ラット (日本チャールス・リバー) 7 週齢に非絶食下、それぞれ 30mg/kg を経口投与した。投与後 15、30 分、1、2、4、6 時間経過後にエーテル麻酔下採血して血清を得、分析まで -20℃ 以下で保存した。血清 0.2 ml にアセトニトリル 0.2 ml を加えて攪拌後、遠心分離 (15000 rpm, 10 分) した。上清をウルトラフリー (MILLIPORE C3-HV) で遠心濾過後、濾液 20 μl を LC-MS/MS で分析した。実施例 1 および参考例 1 の化合物の血中濃度推移の結果を図 1 に示す。上述の経口吸収性の試験結果から、本発明化合物は対応するヒドロキサム酸に比べて優れた経口吸収性を持つプロドラッグであることが確認された。

#### 【0058】 試験例 2

##### MMP 阻害活性試験

##### MMP-3 に対する阻害活性

MMP-3 は公知のヒト MMP-3 の遺伝子塩基配列 (Nature, 348, 699-704 (1990)) に基づき、遺伝子工学的に調製し、1 mM の 4-アミノフェニル酢酸水銀存在下、37℃ で 16 時間保持することにより活性化したものを用いた。ヒト MMP-3 に対する阻害活性の測定は、C. G. Knight らの方法 (FEBS Lett., 296 (3), 263-266 (1992)) に準じて行った。すなわち、蛍光測定用 96 穴マイクロプレートに 45 μl のアッセイバッファー (0.1 M トリス塩酸、0.1 M 塩化ナトリウム、0.01 M 塩化カルシウム、0.05% ブリジ-35、pH=7.5) を入れ、5 μl の被検化合物のジメチルスルホキシド溶液を加え、25 μl の活性化済みヒト MMP-3 と 1 mM の (7-メトキシマリ-4-イル) アセチル-L-プロリル-L-ロイシル-グリシル-L-ロイシル-L-[N-(2, 4-ジニトロフェニル)-L-2, 3-ジアミノプロピオニル]-L-アラニル-L-アルギニンアミド (MCA) (ペプチド研究所製) のジメチルスルホキシド溶液をアッセイバッファーで希釈して 80 μM にした基質溶液を 25 μl 加えて、蛍光プレートリーダーで蛍光 (ex. 320 nm, em. 405 nm) を測定した。37℃ で 2 時間保持して反応させた後、蛍光プレートリーダーで蛍光を測定し、残存する酵素活性を測定した。

【0059】MMP-13に対する阻害活性

MMP-13は公知のヒトMMP-13の遺伝子塩基配列(J. Biol. Chem., 269(24), 16766-16773(1994))に基づき、遺伝子工学的(ヒト軟骨細胞cDNAライブラリーを材料とし、プライマー5'-AATAAGCTTCCACCATGCATCCAGGGGTCCTGGC-3', 5'-CCGCTCGAGTTACCCCAAATGCTCTTCAGG-3'を用いてPCRにより増幅、ベクターp cDNA Iに挿入し、アフリカミドリザル腎臓由来COS-1細胞に導入、培養上清を回収)に調製し、1mMの4-アミノフェニル酢酸水銀存在下、37℃で2時間保持することにより活性化したものを用いた。ヒトMMP-13に対する阻害活性の測定は、C. G. Knightらの方法(FEBS Lett., 296(3), 263-266(1992))に準じて行った。すなわち、蛍光測定用96穴マイクロプレートに45μlのアッセイバッファー(0.1Mトリス塩酸、0.1M塩化ナトリウム、0.01M塩化カルシウム、0.05%ブリジ-35、pH=7.5)を入れ、5μlの被検化合物のジメチルスルホキシド溶液を加え、25μlの活性化済みヒトMMP-13と1mMの(7-メトキシマリニン-4-イル)アセチル-L-プロリル-L-ロイシル-グリシル-L-ロイシル-L-

[N-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル]-L-アラニル-L-アルギニンアミド(MCA)(ペプチド研究所製)のジメチルスルホキシド溶液をアッセイバッファーで希釈して80μMにした基質溶液を25μl加えて、蛍光プレートリーダーで蛍光(ex. 320nm, em. 405nm)を測定した。37℃で12時間保持して反応させた後、蛍光プレートリーダーで蛍光を測定し、残存する酵素活性を測定した。

【0060】MMP-1、2、9に対する阻害活性

Johnson, L. L., Dyer, R., and Hupe, D. J., Current Opinion in Chemical Biology, 2, 466-471(1998)、Knight, C. G., Willenbrock, F. and Murphy, G., FEBS Lett., 296(3), 263-266(1992)、Olson, M. W., Gervasi, D. C., Mobashery, S. and Fridman, R., Biol. Chem., 272(47), 29975-29983(1997)の方法により、表1記載の条件で阻害活性を測定した。

【0061】

【表1】

	MMP-1	MMP-2	MMP-9
酵素の由来	ヒト	ヒト型遺伝子組み換え体	ヒト型遺伝子組み換え体
ブレインキューベーション時間/温度	60分@37℃	60分@25℃	60分@25℃
インキューベーション時間/温度	2時間@37℃	3時間@25℃	2時間@25℃

MMP-1、2、9のいずれも基質には25μMの(7-メトキシマリニン-4-イル)アセチル-L-プロリル-L-ロイシル-グリシル-L-ロイシル-L-[N-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル]-L-アラニル-L-アルギニンアミドを、インキューベーション用のバッファーにはpH=

7.2に調整した50mM モルホリノプロピルスルホン酸、10mM塩化カルシウム、10μM塩化亜鉛、0.05%ブリジ-35を用いて実施した。参考例1の化合物のMMP阻害活性を示した。結果を表2に示す。

【0062】

【表2】

MMP	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9	MMP-13
阻害活性(IC50/nM)	42	34	62	180	14

【0063】

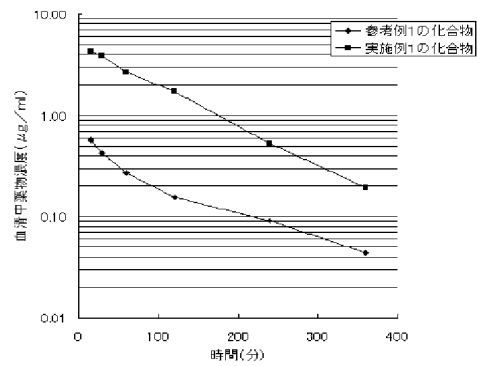
【発明の効果】本発明により、新規なベンゾチアジーン-3-オン誘導体を提供することができる。また、本発明化合物は良好な経口吸収性を示すとともに、生体内において代謝されマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を示すことから、本発明化合物は変形性関節症、慢性関

節リウマチなどの関節疾患の治療剤、癌細胞の転移抑制剤または抗炎症剤等として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1におけるラットを用いた経口吸収性の評価試験

【図 1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)	
A 6 1 P	29/00	1 0 1	A 6 1 P	29/00	1 0 1
	35/04			35/04	
	43/00	1 1 1		43/00	
C 0 7 D	417/12		C 0 7 D	417/12	
(72) 発明者		方達 均	F ターム (参考)	4C036 AA02 AA06 AA07 AA14 AA17	
		大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住		AA20	
		友製薬株式会社内		4C063 AA01 BB07 CC78 DD64 EE01	
(72) 発明者		堀内 良浩		4C086 AA01 AA02 AA03 BC89 MA01	
		大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住		MA04 NA14 ZA67 ZA96 ZB11	
		友製薬株式会社内		ZB26 ZC20	